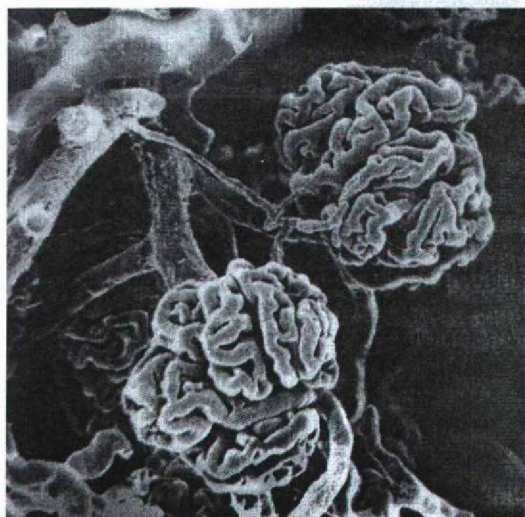


Gyermekekori nephrosis szindróma

Dr. Túri Sándor
SZTE Gyermekklinika

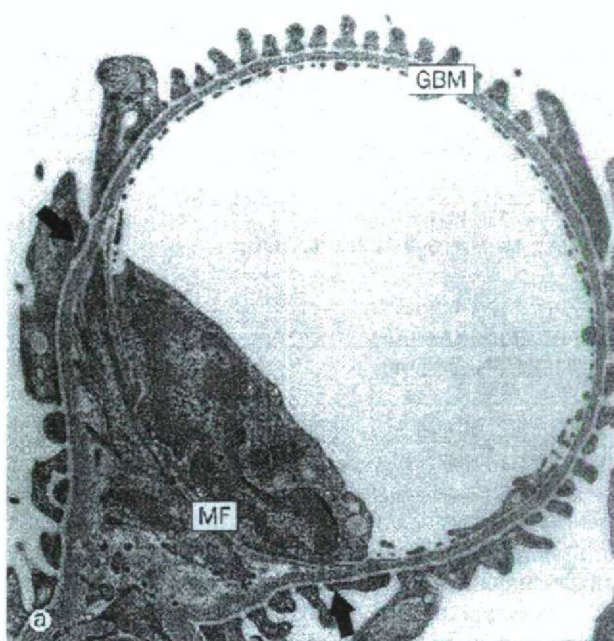
A nephrosis szindróma a glomeruláris betegségek egyik megnyilvánulási formája. Klinikailag jellemzi a súlyos proteinuria, a következményes hypoproteinaemia és az ödéma. Ez a glomeruláris töltés szelektivitás betegsége, amely lehet primer vagy szekunder. Az utóbbi szisztémás betegségtől függően alakul ki. Gyermekekben a primer nephrosis szindróma leggyakoribb formája a minimális elváltozás (minimal change nephrotic syndrome MCNS), klinikailag pedig a szteroid responzív nephrosis szindróma (SRNS). A két megjelenési forma nem mindig esik egybe. Az MCNS nem mindig reagál szteroidra, és néhány SRNS szövettanilag nem MCNS.

A szteroid rezisztens nephrosis szindróma többféle szövettani formában jelentkezhet. Gyermekekben ennek egyik típusos formája a focalis segmentali glomerularis sclerosis. Jelenleg még nem tisztázott, hogy az MCNS és az FSGS két külön entitás-e, vagy ugyanazon betegség spektrumának két végét jelentik. A két betegség nem csak szövettanilag és a szteroidra való válaszkészségében különbözik, hanem abban is, hogy az FSGS végstádiumú veseelégtelenségbe progrediál, amely MCNS-ben ritkán fordul elő. A legújabb vélemény szerint azonban mindkét betegség ugyanannak az idiopathiás nephrosis szindrómának (INS) a része, mivel megfigyelték MCNS eseteket, amelyek FSGS-be mentek át.

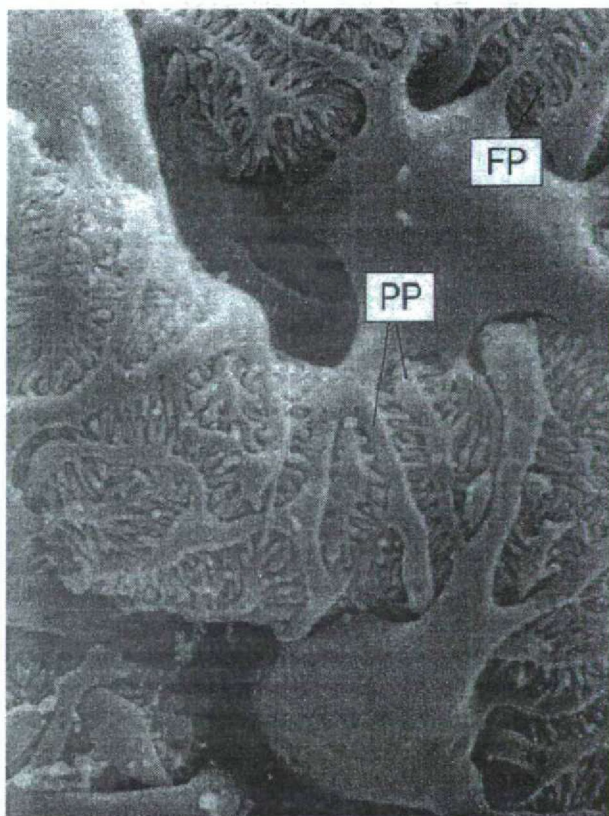


1. ábra.

**A glomerulus scanning
elektronmikroszkópos képe**



2. ábra.
Glomerulus kapilláris
keresztmetszete.
 GBM: glomerularis
 bazalmembran, MF:
 mesangialis
 microfilamentumok



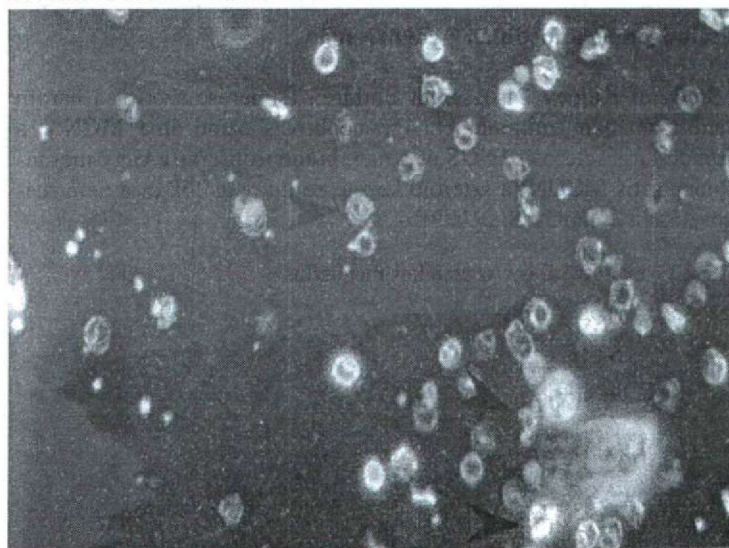
3. ábra.
Patkány glomerululus
kapilláris scanning
elektronmikroszkópos
képe.
 PP: podocyták, FP:
 lábnyúlványok

A glomeruláris betegségek klinikai megjelenési formái és előfordulási gyakoriságuk

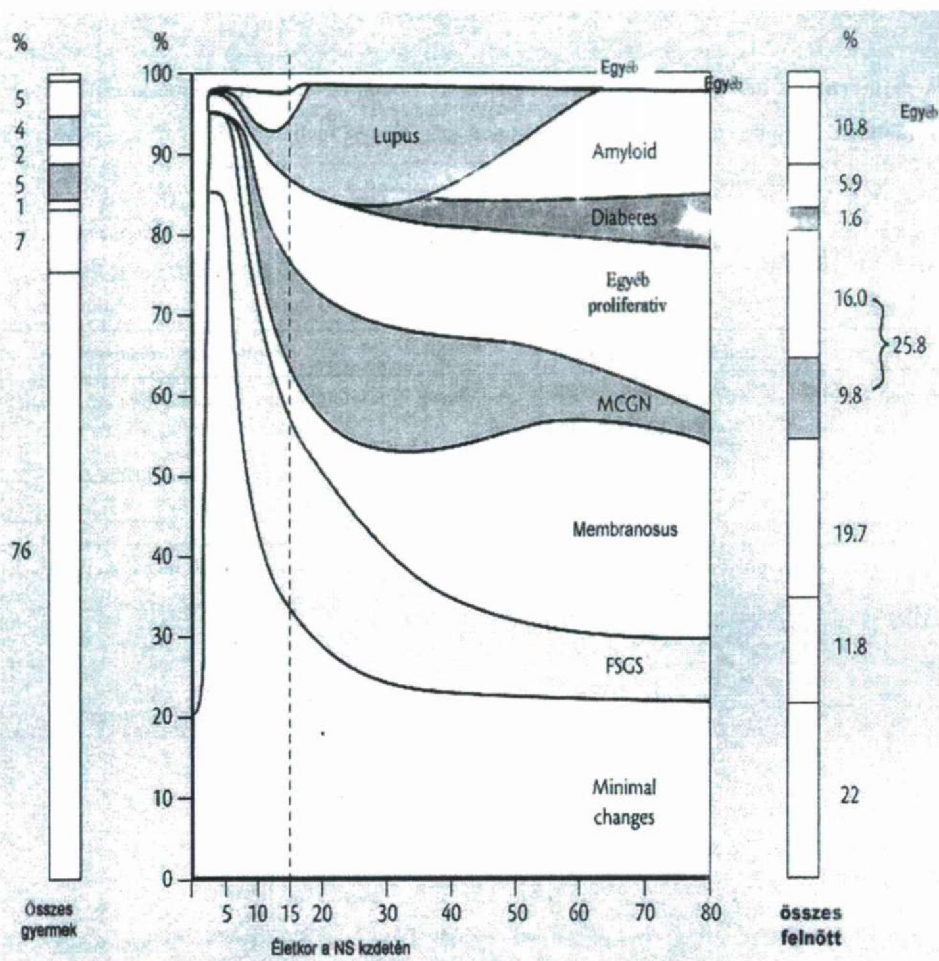
1. táblázat. A glomeruláris betegségek klinikai megjelenési formái

Aszimptomatikus Proteinuria 150 mg - 3g per nap Hematuria >20 vvt Centrifugált vizeletben rendszerint dysmophiás vvt-k)	
Macroscopos hematuria Barnás-vörös fájdalomtalan hematuria (nincs alvadék); tipikusan egybeesik intercurrents infekcióval Aszimptomatikus hematuria ± proteinuria	Nephrosis szindróma Proteinuria: felnőtt >3.5 g/nap; gyermek >40mg/6ra/ m2 Hypoalbuminemia <3.5g/dL ödéma Hyperkoleszterinemia Lipiduria
Nephritis szindróma Oliguria Hematuria: vvt cilinderek Proteinuria: rendszerint <3g/nap Ödéma Hypertensio Általában hirtelen kezdet Terápiásan nem befolyásolható	Rapidan progrediáló glomerulonephritis Veseelégtelenség napok, hetek alatt Proteinuria: rendszerint <3g/nap Hematuria: vvt cilinderek Vérnyomás általában normális
Krónikus glomerulonephritis Hypertensio Renalis insufficiencia Proteinuria >3g/nap Zsugorodott kicsi vesék	

A glomeruláris betegségekben dysmophiás vvt-k láthatók a vizeletben, amelyet a következő ábrán mutatunk be.



4. ábra.
 Acanthocyták
 glomerularis
 haematuriában
 (nyílhegyek,
 fáziskontraszt,
 400x)



5. ábra. A nephrosis szindróma előfordulási gyakorisága

Az International Study of Kidney Diseases in Children felmérése szerint a három leggyakoribb szövettani formában (minimal change nephrosis szindróma MCNS, a focalis segmentalis glomerularis sclerosis FSGS és a membranoproliferatív vagy mesangiocapillaris glomerulonephritis MCGN) a szteroid kezelésre jól reagálók és a nem reagálók százalékos megoszlása a 2. táblázatban látható.

2. táblázat. A szteroid kezelésre adott válasz százalékos megoszlása

	Responderek	Non-responderek
MCNS	94,0%	6,0%
FSGS	19,5%	80,5%
MCGN	5,6%	94,4%
Egyéb	33,3%	66,7%

A csecsemőkori INS prongózisa rosszabb, mint a gyermekkor ezt követő időszakában kialakult nephrosis szindrómáé. Kórlefolysa több tekintetben hasonló a progresszív diffúz sclerosissal járó kongenitális nephrosis szindrómáéhoz, kivéve azt a néhány esetet, akik szövettanilag minimális elváltozásnak felelnek meg. A kongenitális nephrosis szindrómától eltérően

- tünetei az első 3 hónap után is kialakulhatnak
- heterogén öröklődésű
- normális placenta méretek vannak
- normális a születési súly
- a kongenitális nephrosis szindrómához hasonlóan a halál oka krónikus vese-elégtelenség

A nephrosis szindróma pathomechanizmusa

Az idiopathiás nephrosis szindróma a következő szövettani formákkal jelentkezhet:

1. Minimális elváltozás (fénymikroszkópos eltérés nem látható, elektronmikroszkóposan a podocyták lábnyúlványainak fúziója figyelhető meg.)
2. Szövettani laesio
 - a) főleg degeneratív: glomerularis sclerosis
 - focalis, segmentalis
 - globalis
 - b) főleg gyulladásos
 - focalis vagy diffus mesangioproliferatív
 - diffúz proliferatív
 - membranoproliferatív (MPGN I, II, III.)
 - c) főleg membranosis elváltozások (a sejt prolifer. hiányzik vagy minimális)

Az idiopathiás nephrosis szindróma kórereditét keresve felmerül néhány kérdés. Kitérít ez a betegség? Közismert az idiopathiás nephrosis szindróma atopiás betegségekkel való társulása. Ma már tudjuk, hogy a nephrosis szindrómának milyen variációi vannak, de mi az oka annak, hogy az egyes esetekben melyik fajta manifesztálódik? Ismeretes, hogy a minimal change nephrosis szindróma familiarisan is előfordulhat. Egyes vizsgálatok kapcsolatot mutattak ki a minimal change és a HLA DR 7 között. Genetikai tanulmányok szerint az MCNS a kromoszóma térkép 1y25-q31 locusához köthető. Az idiopathiás nephrosis szindróma másik, az MCNS-nél sokkal rosszabb prognózisú változata a focalis segmentalis glomerularis sclerosis (FSGS), amelynek hátterében egy FSGS gént tételeznek fel.

A minimalis elváltozás bekövetkezéséhez szükség van a genetikai fogékonyságra és a környezeti triggerekre. Mindez kiváltja a szöveti választ és a jelátvitelt például az interleukin 8 termelését. Ezzel együttjár a podocyták lábnyúlványainak fúziója. A glomerularis bazalmembrán proteoglikán tartalma károsodik, amely a bazalmembrán elektromos töltésének csökkenését okozza, és károsodik a membrán töltésszelektivitása. Így csökken az ugyancsak negatív töltésű plazma albuminnal szembeni taszító erő, amely albuminuriához vezet.

Az MCNS patogenezisében a celluláris immunrendszer szerepére utal, hogy az állatkísérletek tanulsága szerint a proteinuria első napján kimutatható a mitogénekre való fokozott válaszkészség, a CD25 expresszió (Interleukin-2 receptor), a proteinuriát okozó anyagok szekréciója (Interleukin 8), amelyek károsítják a bazalmembrán

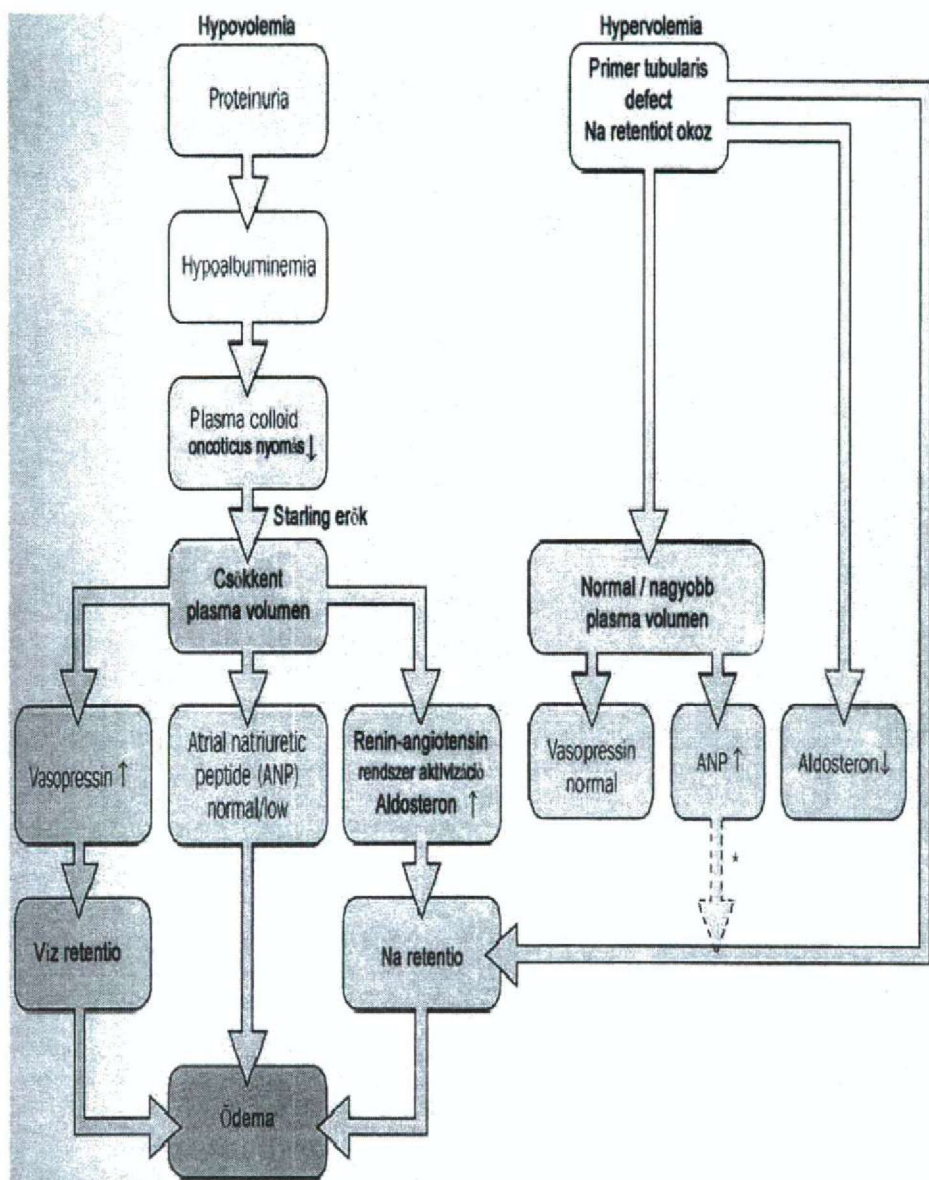
szulfatált komponenseit és albuminuriát idéznek elő. Az MCNS triggerei lehetnek vírus infekciók, atópiás allergének és nephrotoxikok. Az FSGS-ben feltételezik egy a fokozott glomeruláris permeabilitásért felelős plazma faktor jelenlétét.

A nephrosisos beteg legtipikusabb tünete az *ödéma*, amely főleg kora reggel látható a szemhéjjaikon, az orcán. Enyhébb esetben napközben eltűnhet. Súlyosabb esetben a bokákon, lábszárakon, a hasban, a mellkasban sőt a pericardiumban is megjelenik.



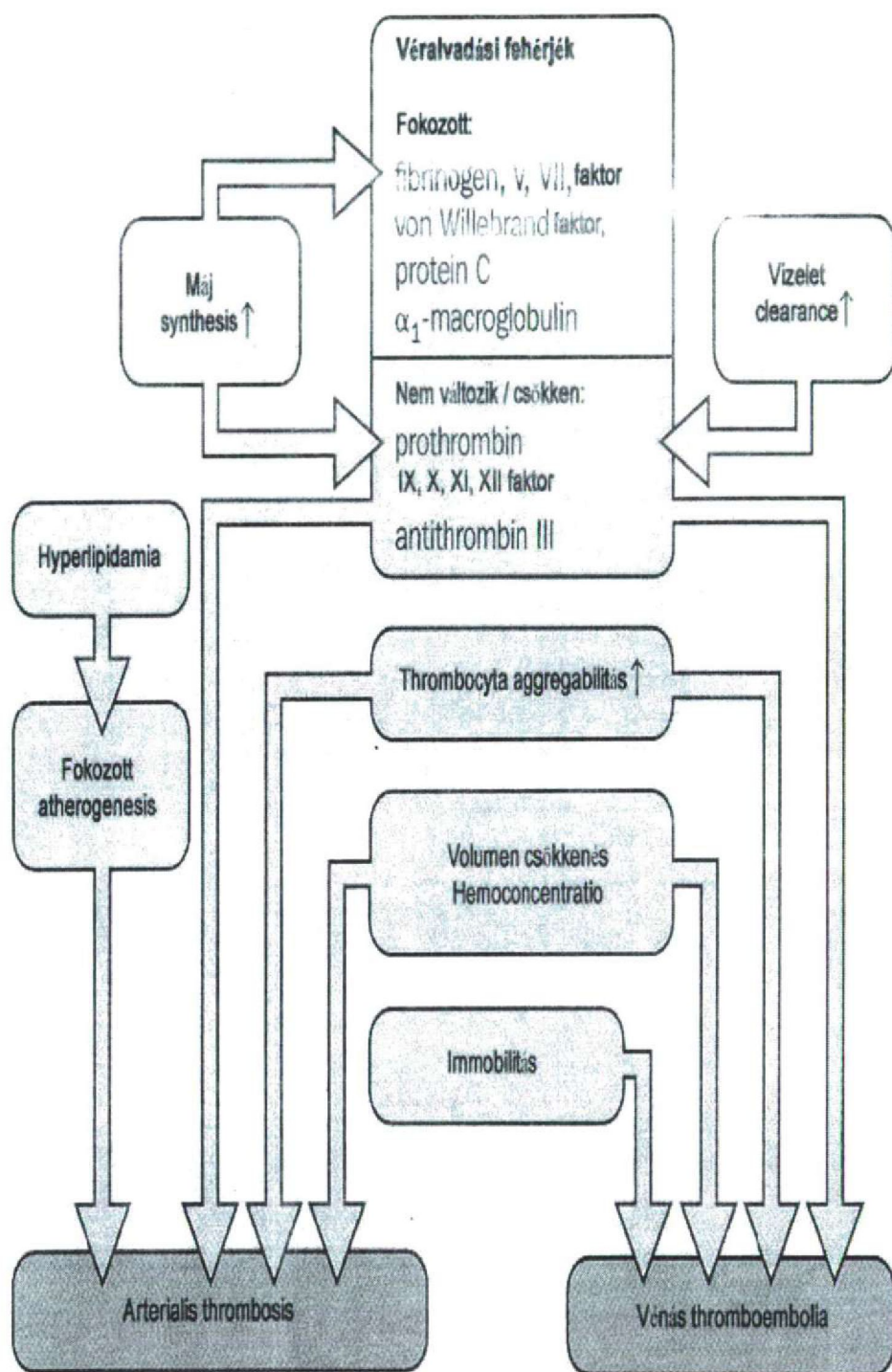
6. ábra
A szemhéj és az
orca tipusos
ödémája
nephrosis
szindrómában

Legalább két fő mechanizmus működik a nephrosisos ödéma képződésében. Az egyik a hypoalbuminémia, csökkent plazma onkotikus nyomás, amely a Starling erőnek megfelelően lehetővé teszi a folyadék transzudációját a kapillárisból az extracelluláris térbe. Másrészt a hypovolémia stimulálja a renin-angiotenzin rendszert, aldosteron indukált nátrium retenciót idéz elő a distalis tubulusban. A folyadék és a nátrium retenció tovább fokozza az ödéma készségeit. Ezen kívül számos nephrotikus betegben kialakul a distalis nephron primer defektusa a nátrium excretioval szemben. A hypervolémiás hypertonia az alacsony onkotikus nyomás mellett szintén fokozza a folyadék transzudációt az extravascularis térbe.



7. ábra. Az ödémaképződés pathomechanizmusa nephrosisban

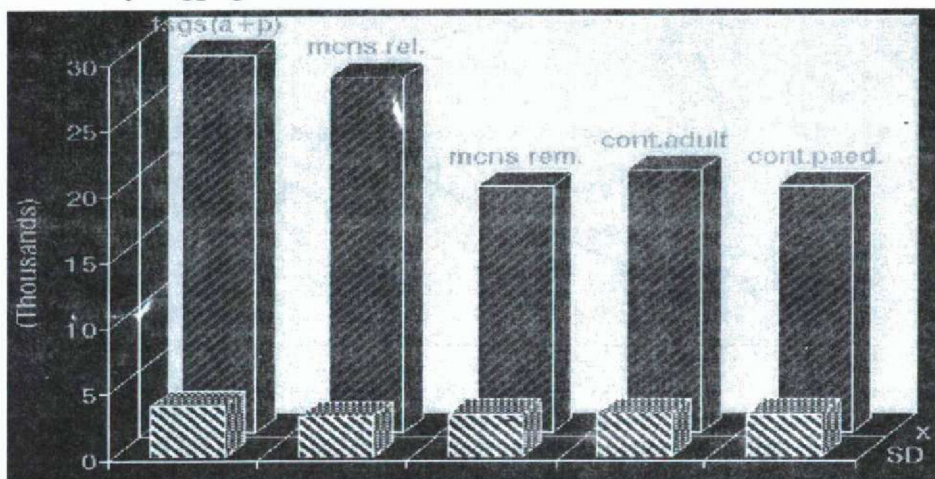
A nephrosis szindróma metabolikus következményei a negatív nitrogén balance, a hyperlipidaemia, és a hyperkoaguabilitás. A koagulációs kaszkád számos fehérjéjének termelése megemelkedik. A hyperkoagulációs állapotot fokozza a hemokoncentráció, a kísérő infekciók és az immobilitás. A fokozott fibrinogen termelés miatt a vérséj-süllyedés is nagymértékben fokozott. A felnőtt nephrosisos betegek között 10%-ban gyermekek között 2%-ban fordul elő klinikai tünetekkel kísért thromboemboliás szövődmény, de ultrahangos vizsgálattal ezek száma jóval 10% fölött is lehet. A következő ábrán ezek pathomechanizmusát mutatjuk be.



8. ábra. Koagulációs rendellenességek nephrosis szindrómában

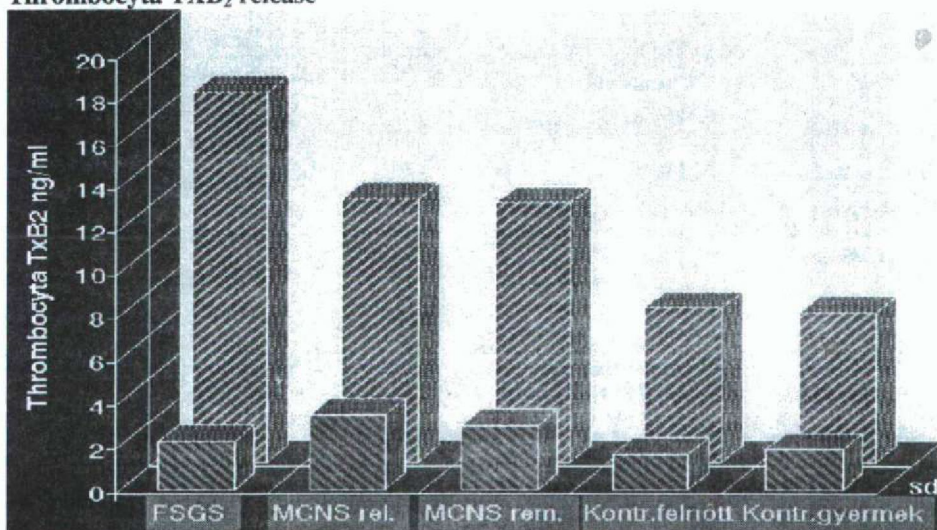
Nephrosis szindrómás beteganyagunkban megvizsgáltuk a thrombocyták aggregabilitását és a thromboxán release-t. Mindkettőt fokozottnak találtuk és közöttük szoros korreláció volt (9–11. ábra). A vazodilatációs hatású plazma NO_3 szint negatív korrelációt mutatott a thrombocyta aggregációval.

Thrombocyta aggregáció FSGS-ben és MCNS-ben



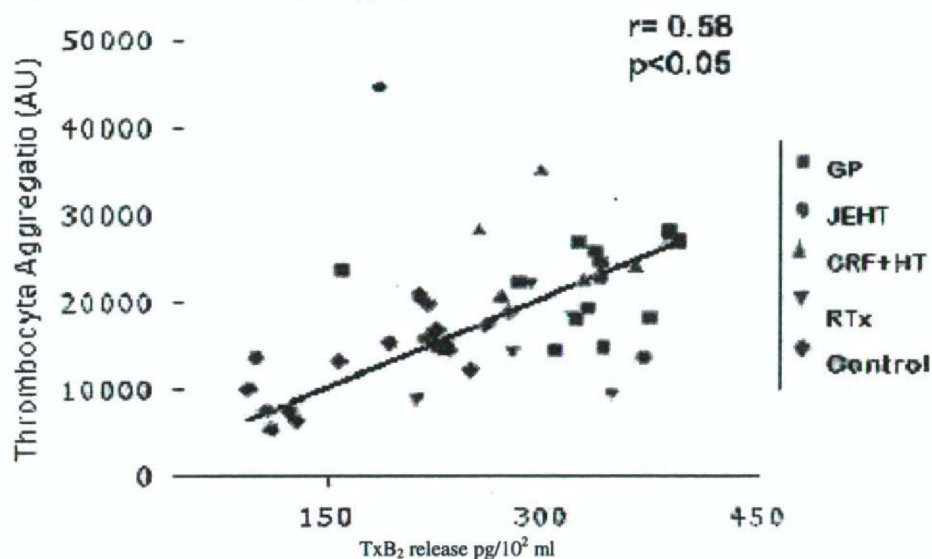
9. ábra. Thrombocyta aggregáció szignifikánsan fokozott focalis segmentalis glomerularis sclerososisban (FSGS). Emelkedett még minimális elváltozás relapsusában (MCNS-rel). ($p < 0,05$)

Thrombocyta TxB_2 release

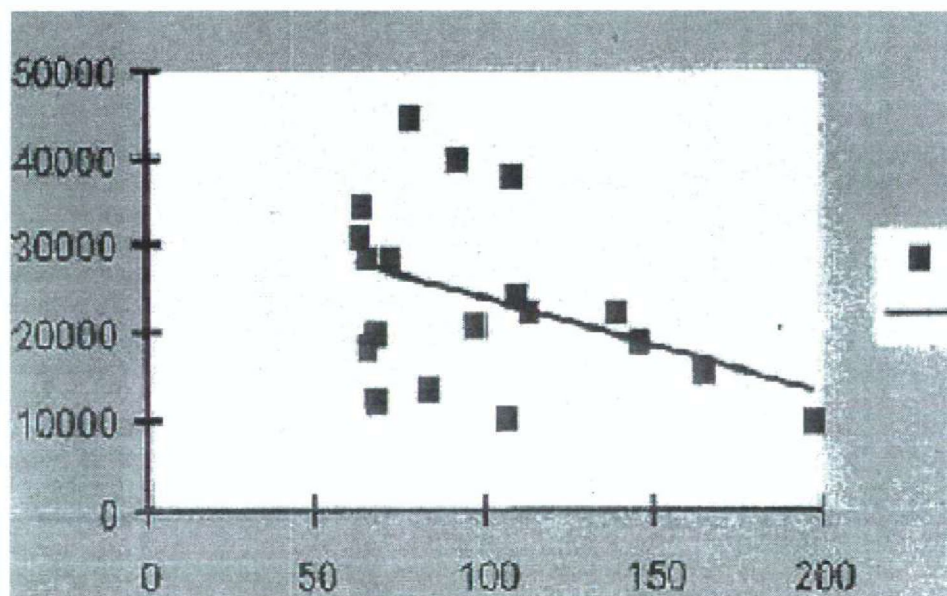


10. ábra Thromboxán felszabadulás a thrombocyta aggregáció során szignifikánsan fokozott focalis segmentalis glomerularis sclerososisban (FSGS). Emelkedett még minimális elváltozásban is relapszusban és remisszióban egyaránt. Az FSGS-ben azonban szignifikánsan magasabb mint MCNS-ben ($p < 0,05$)

TxB₂ release vs. Thrombocyta aggregatio



11. ábra. Korreláció a thrombocyta aggregáció és a thromboxán B₂ release között. Vesebetegségekben (glomerulopathiák GP, hypertóniával társult krónikus veseelégtelenség CRF+HT, vesetranszplantáció után RTx) és esszenciális hypertóniában pozitív korreláció van a thrombocyta aggregáció és a thromboxán B₂ release között



12. ábra. A thrombocyta aggregáció és a plasma NO₃- érték között negatívkorreláció mutatható ki

A nephrosis szindróma klinikai differenciáldiagnózisa

A beteg életkora, a neme és a klinikai tünetek alapján a három leggyakoribb szövettani kórforma az MCNS, az FSGS és az MCGN jó megközelítéssel még a szövettani diagnózis előtt elkülöníthető. A következő táblázatban ezeket az adatokat foglaluk össze.

3. táblázat. A gyermekkori nephrosis szindróma három leggyakoribb kórformájának elkülönítő diagnózisa

Tulajdonságok	MCNS %	FSGS %	MCGN %
Kor < 6 év	79.6	50.0	2.6
Sex: nő	39.9	30.6	64.1
B. p. > 98th percentile			
Szisztolés	20.7	48.5	51.4
Diasztolés	13.5	33.3	27.0
Haematuria			
vvt			
> 100.000/m ² /h	22.7	48.4	58.8
Szérum c3			
< 90 mg/dl	1.5	3.7	74.3
Szérum cholesterolin			
< 250 mg/dl	5.4	8.6	19.4
Proteinuria szelektivitás			
Nagyon szelektív (< 0.1)	52.9	13.0	10.0
Non-szelektív (> 0.2)	15.4	56.5	60.0
Szérum kreatinin			
> 98th percentil	32.5	40.6	50

A Magyar Gyermekorvos Társaság Gyermeknephrologiai Szekciója kidolgozta a vesebiopszia indikációit nephrosis szindrómában, amelyek a következők:

1. Nephrosis szindróma

- steroid rezisztens
- alacsony fehérje szelektivitás a vizeletben
- terápiásan beállított hypertónia
- haematuriás esetek
- 10 évnél idősebb beteg
- alacsony szérum komplement szint

2. Krónikus glomerulonephritisek

- Streptococcus infekció kizárható
- prolongált súlyos proteinuria

3. Persistáló proteinuria

4. Szisztémás vesebetegség (pl. LED)

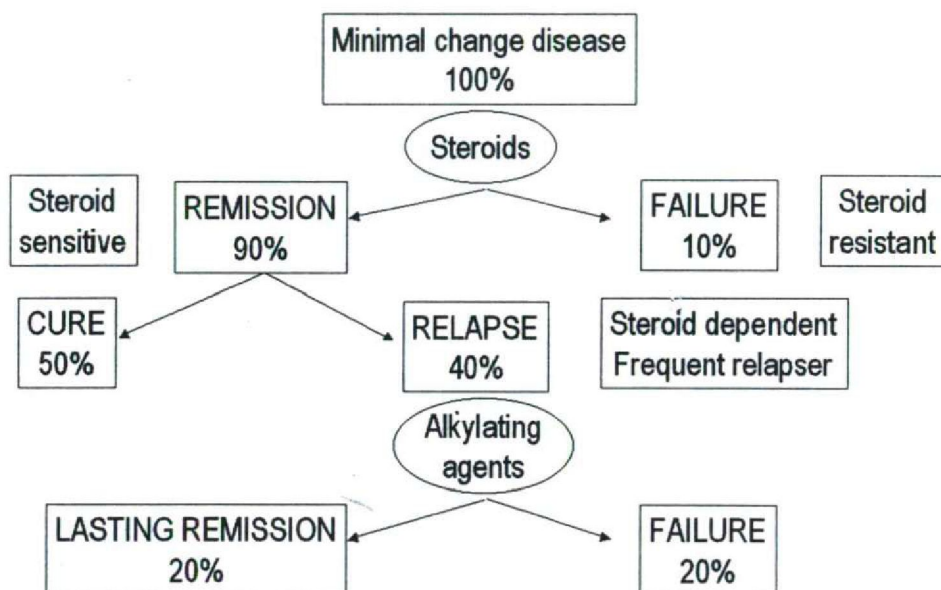
- Schönlein–Henoch nephritis esetén csak akkor, ha nephrosis szindrómával társult (rossz prognózis)

A nephrosis szindróma kezelése

A nephrosis szindróma kezelésének kulcs gyógyszere a Prednisolon. A kezelés alapelvei a következők:

- 1.a) Kezdeti kezelés: 60 mg/m²/die 4 hétig ezt követően, vagy:
 - b)1. Alternáló kezelés: 35 mg/m²/másnaponta, vagy
2. Intermittáló kezelés: 35 mg/m²/die a hét egymást követő 3 napján.
3. Relapsus esetén a szteroidot azonnal újra kell kezdeni.
4. Steroid szenzitív esetben nem szükséges a vesebiopszia.
5. Steroid rezisztens esetében – előzetes vesebiopsia után – alkiláló szerek alkalmazhatók.

Arra a kérdésre, hogy minimal change-ben alkalmazott szteroid kezelés esetén milyen kimenetelre számíthatunk, a következő ábra adatai szerint mintegy 70%-ban várható tartós remisszió, az esetek 30%-ában a kezelés eredménytelen.

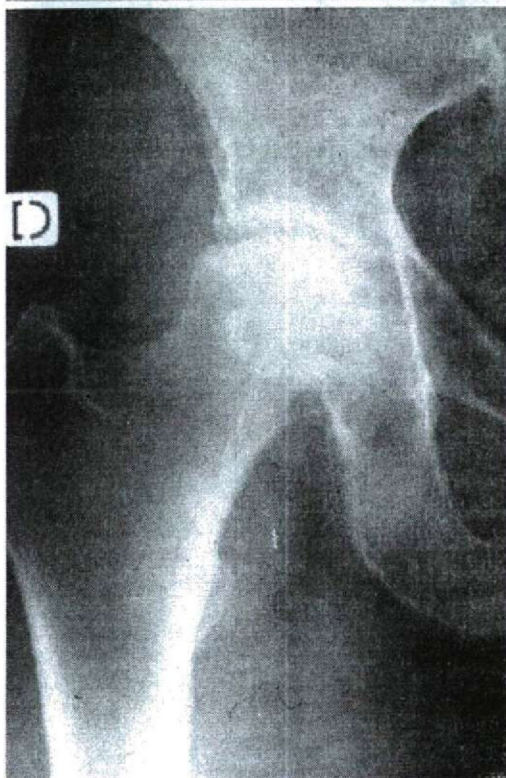


13. ábra. A szteroid kezelés kimenetele minimális elváltozás esetén

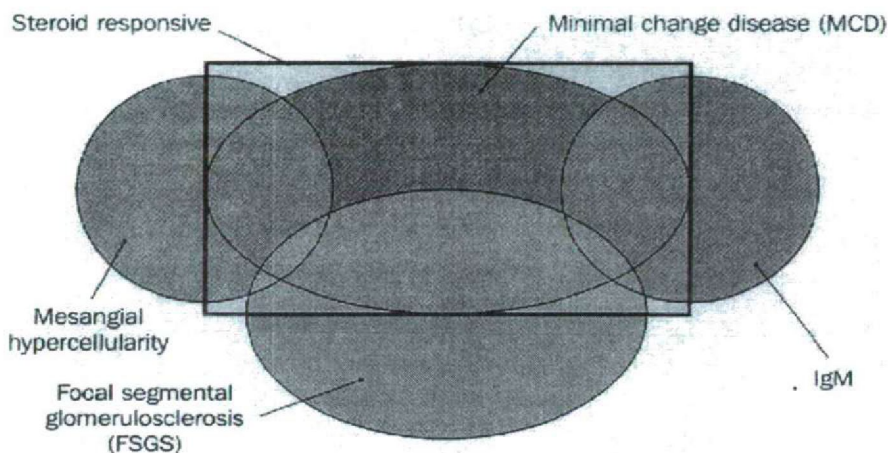
A szteroid kezelés nem kívánatos mellékhatása a Cushingoid szindróma: holdvilág arc, a törzsre kiterjedő elhízás, a striák, a hirsutizmus, amelyek a striák kivételével a szteroid kezelés befejezés után elmúlnak. Rettegő szövödmény a femurfej nekrosis. Kezdeti osteoporosis esetén D vitamin kezelés bevezetése ajánlott.



14. ábra. A szteroid kezelés mellékhatása: Cushingoid arc

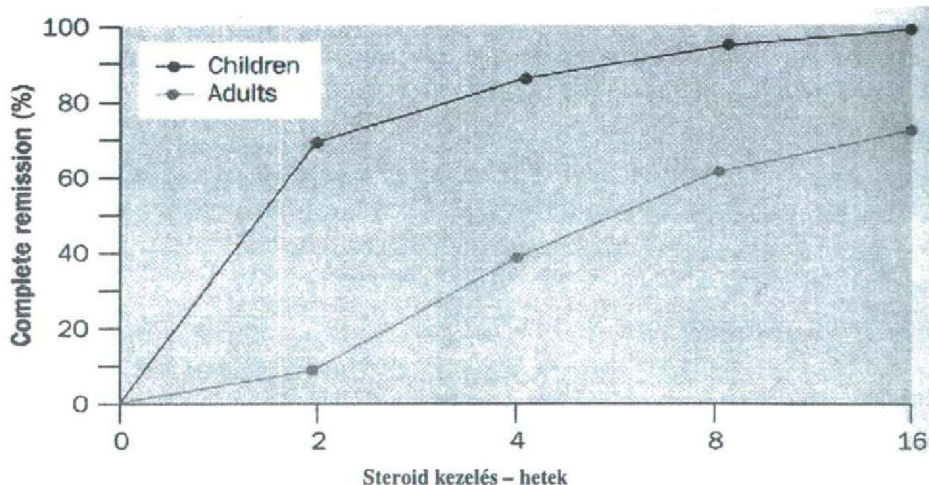


15. ábra. A szteroid kezelés mellékhatása: femur fej nekrosis



16. ábra. Szövettani képek és szteroid érzékenység nephrosis szindrómában

A16. ábrán a szövettani elváltozások és a szteroid kezelés várható hatékonyságának kapcsolatát mutattuk be. A felnőtt betegekkel összehasonlítva a gyermekkori MCNS szteroidra gyorsabban reagál, amint az a 17. ábrán látható.



17. ábra. A szteroid kezelés hatékonysága gyermekekben és felnőttekben

INS-ben, ha a szteroid kezelés nem hatásos, a következő immunoszuppresszív terápiák állnak rendelkezésünkre. A váltás előtt azonban célszerű vesebiopsziát végezni.

Immunosuppresszív terápia INS-ben

Methylprednisolon 500–1000 mg/die 3× inf.

Cyclophosphamid per os 2 mg/kg/die 8–12 hétig

Leukeran per os 0,2 mg/kg/die 8–12 hétig

Cyclophosphamid 500–1000 mg/m² inf. 1-3 havonta

Cyclosporin per os 3-5 mg/kg 12 hónapig

+ Prednisolon per os 40 mg/m² másnaponta

A kezelés típusának megválasztása nephrologiai centrum feladata. Ha a betegséget nem sikerül kedvezően befolyásolnunk, a proteinuria csökkentésére hasznos lehet még az angiotenzin konvertáló enzim gátlóval, vagy az ugyancsak vérnyomás csökkentő angiotenzin II. 1-es típusú receptor blokkolóval történő kezelés.

Britt multicentrikus vizsgálat alapján MCNS-ben a relapsusok kivédésére ajánlható még a tartós Levamisol terápia.

Az FSGS kezelésére vonatkozó ismereteinket a következőkben foglalhatjuk össze:

- 30 %-uk reagálhat szteroidra
- 40% javul cyclosporin és szteroid kombinált kezelésre
- A cyclophosphamid vagy a Leukeran az eredményeket nem javítja, ezért nem javasolt.

Az INS kezelésére használt módszereket illetve azok hatását a következő táblázatban foglaltuk össze.

4. táblázat. A nephrosis szindróma kezelése

Módszerek	Célok			
	Az ok kezelése	Proteinuria csökkentése/megszüntetése	Relapsusok kivédése	Vesefunkció védelme
Az antigén elvonása	+	+	+	+
Proteinszegény diéta	0	+	0	+
ACE-gátlók	0	+	0	+
Corticosteroidok	+	+	+	?
Alkyláló szerek	+	0	+	?
Sandimmun	+	+	+	?/-

Az életkornak prediktív hatása lehet a relapsusok előfordulására. Ha a betegség 4 éves kor előtt kezdődött, nagyobb a valószínűsége a gyakori relapszusoknak, és hosszabb idő szükséges a tartós remisszió eléréséhez.

A kísérletes glomeruláris betegségek terápiájával szerzett tapasztalatok szerint a következő új lehetőségek állnak előttünk:

- **Omega-3 zsírsav:**
csökkenti a proteinuriát
javítja a vese hemodinamikát
- **ACE-inhibitor**
gátolja az ACE által stimulált mesangialis sejt és simaizom proliferációt
extracelluláris matrix-protein szintézist
I-es, IV-es típusú kollagén és laminin depozíciót
mérsékeli a glomeruláris sclerosist
mérsékeli a veseelégtelenség progresszióját
- **PDGF-antitest**
gátolja a PDGF által indukált glomeruláris proliferációt, interstitialis fibrosist
- **TGF-béta antitest**
gátolja a TGF-béta által kiváltott IV-es típusú kollagén depozíciót, extracelluláris matrix produkciót

B 193853

